

갑상선암 환자의 방사성옥소 치료 후 타액선 기능의 변동

원자력병원 핵의학과

임 상 무 · 홍 성 운

내 과

이 진 오 · 강 태 응

= Abstract =

The Change of the Salivary Function after the High Dose Radioiodine Treatment in the Patients with Differentiated Thyroid Cancer

S.M. Lim, M.D. and S.W. Hong, M.D.

Department of Nuclear Medicine, Korea Cancer Center Hospital, Seoul, Korea

J.O. Lee, M.D. and T.W. Kang, M.D.

Department of Internal Medicine

The pain, swelling of salivary glands and dry mouth are not infrequent complication of the high dose radioiodine treatment in the patients with differentiated thyroid cancer. The purpose of this study was, by the dynamic salivary scintigraphy, to observe the change of the salivary function after the high dose (150~200mci) radioiodine treatment. From May 1987 to April 1988, the dynamic salivary scintigraphy with 5mci of ^{99m}Tc-pertechnetate and gamma camera was performed before and 7 days after the radiolodine treatment in 7 patients with differentiated thyroid cancer. Just after the dynamic scintigraphy, the stimulation test with vitamin C solution of pH3.0 and poststimulation scintigraphy were done, and the radioactivity uptake index, excretion fraction and salivary clearance after the stimulation were calculated for each gland. There was positive correlation between the radioactivity uptake index and excretion fraction after the stimulation. The salivary clearance after the stimulation was 18.96±8.95ml/min in the pretreatment state, and 14.37±7.7ml/min after the radioioine treatment. After the radioiodine treatment, the radioactivity uptake index, excretion fraction and salivary clearance after the stimulation were significantly reduced in the parotid glands, but only the excretion fraction was reduced in the submandibular glands. The more the pretreatment salivary clearance after the stimulation was, the % change after the treatment was smaller. Further studies on the relation between the radiation dose in the salivary glands and the change of their function, and the long-term observation for the recovery of function are expected.

서 론

분화된 갑상선암의 치료는 수술후 방사성옥소를 투여 하고 갑상선 호르몬을 지속적으로 보충하는 것이 보편적인 방법이며, 방사성옥소 투여후 타액선의 부종, 동통

및 구내건조는 흔히 볼 수 있는 현상이다¹⁾. 이때에 타액선의 기능 이상을 개관적으로 평가하는 것은 이러한 타액선에 대한 방사성옥소의 부작용의 병태생리의 규명, 경과 및 예후의 판정에 중요하다. 도자삽입에 의한 타액 분비속도의 측정이나 x-ray 타액선조영술 등은 환자에게 고통을 줄 뿐 아니라 검사방법이 복잡하여 반복검사

시행이 용이하지 않다. 방사성 동위원소를 이용한 타액선신티그라피는 간단하고 비관혈관적인 진단방법으로, 혈류역동, 섭취율 및 분비율을 반복하여 관찰할 수 있어 각종 타액선 질환의 진단에 널리 이용되고 있다. 신티그라피에서 타액선의 기능을 평가하는 방법은 연속영상판독에 의한 scoring법^{2,3)}, 각 타액선의 시간-방사능 곡선의 분석^{4,5)}, 주사된 방사능의 각타액선당 섭취율⁶⁾ 및 자극에 의한 타액제거율 등^{7,8)}이 있다. 저자들은 computer를 이용한 동적 타액선 신티그라피에서 방사능의 섭취율(uptake index), 자극에 의한 분비율(excretion fraction) 및 타액제거율(salivary clearance)을 측정하여 갑상선암 환자에서 수술후 방사성옥소 투여 전후의 타액선 기능의 변동을 관찰하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1987년 5월 부터 1988년 4월 사이에 분화된 갑상선암의 수술후 남은 갑상선조직의 제거를 위하여 대량의 방사성옥소(150~200mci)를 투여받기 위하여 원자력 병원 핵의학과에 입원한 환자 7명에서 방사성옥소 투여 전일 및 투여후 7일째에 타액선신티그라피를 시행하였다. 34세와 62세 사이의 남자 1명과 여자 6명이었고, 조직소견은papillary carcinoma 5명, follicular carcinoma 2명이었다.

2. 방 법

식사 2시간 후에 ^{99m}Tc-pertechnetate 5 mci를 정맥 주사하여 양쪽 이하선과 악하선, 갑상선의 윗부분 및 대뇌반구가 포함되는 두경부의 전면상을 Siemens사의 ZLC7500 gamma camera 와 Scintiview II computer를 이용하여 frame 당 20초의 영상을 20분간 수록하여 각 타액선의 시간-방사능 곡선을 얻고, 곡선의 정점에서 대뇌반구의 방사능에 대한 각 타액선의 방사능 섭취율을 구하고, pH3.0의 vitamin C 용액으로 타액분비자극시험을 하였다. 용액을 5cc씩 입에 머금고 5초간 입안 전체에서 굴린 후 타액과 용액을 삼키지 않도록 주의하여 모두 용기에 벨어 모았으며, 같은 과정을 20초마다 반복하였다. 자극시작 후 첫 2분간의타액-용액 혼합물은 버리고 이후 10분간 수집하였으며, 자극 시작 7분후에 방사성동위원소를 투여한 반대편 팔 정맥에서 채혈하였다. 수집이 끝난 후 타액-용액 혼합물과 혈청의 방사능을 감마카운터로 측정하여 다음 공식에 따라 타액제거율을 산출하였다.

자극에 의한 타액제거율(ml/min) =

$$\frac{\text{타액방사능(cpm/ml)} \times \text{타액량(ml)}}{\text{혈청방사능(cpm/ml)} \times \text{시간(10 min)}}$$

시간-방사능 곡선의 정점에서의 각 타액선의 방사능을 전체 타액선의 방사능으로 나눈 비율을 자극에 의한 타액제거율에 곱하여 각 타액선의 자극에 의한 타액제거

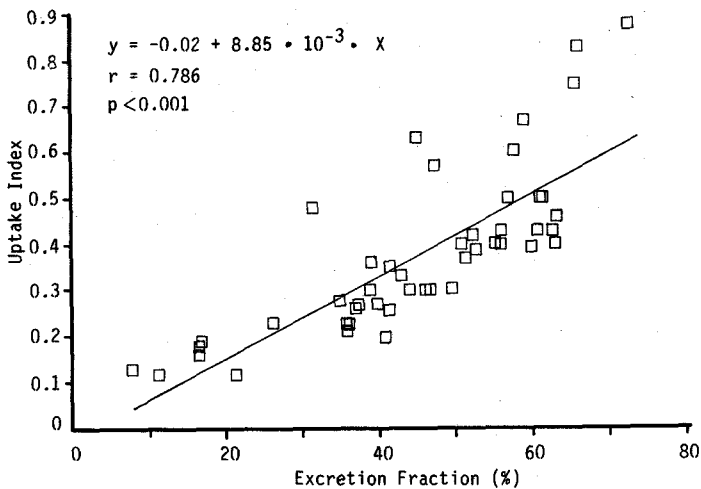


Fig. 1. The correlation between the excretion fraction and the uptake index.

율로 하였다. 자극이 끝난 후 두경부 전면영상을 얻어 각 타액선의 자극선 방사능에 대한 자극 후의 방사능의 비율을 계산하여 자극 후 분비율을 구하였다.

방사성옥소 투여 후의 타액선 기능의 변화량과 투여전의 기능과의 관계를 알아 보기 위하여, 각 타액선의 방사능 섭취율, 자극 후의 분비율 및 타액제거율의 투여 전후의 성적을 비교하여 %변화량을 구한 후, 투여 전의 성적과의 상관관계를 관찰 하였다. 치료 전 후의 기능의 차이에 대한 검정은 p value 0.05 이하를 유의수준으로 하는 one-tailed paired t-test로 하였다.

결 과

방사능 섭취율과 자극에 의한 분비율은 유의한 상관관계를 보였다(Fig. 1). 이것은 각 타액선의 방사능 섭취

율의 전체에 대한 비율이 자극에 의한 타액제거율에도 반영됨을 의미하며, 각 타액선의 제거율을 이 비율로 산출하였다.

전체 타액선의 자극에 의한 타액제거율은 방사성옥소 투여 전에 18.96 ± 8.95 ml/min, 투여후 14.37 ± 7.70 ml/min이었다. 방사성옥소 투여후 각타액선의 방사능 섭취율, 자극에 의한 분비율 및 타액제거율은 이하선에서는 모두 유의하게 감소하였으나($p < 0.05$), 악하선에서는 자극에 의한 분비율만 감소하였다($p < 0.05$) (Table 1).

방사성옥소 투여 전의 타액선 기능과 투여 후의 % 변화량은 자극 후 타액제거율만 유의한 역상관관계를 보였다(Fig. 2).

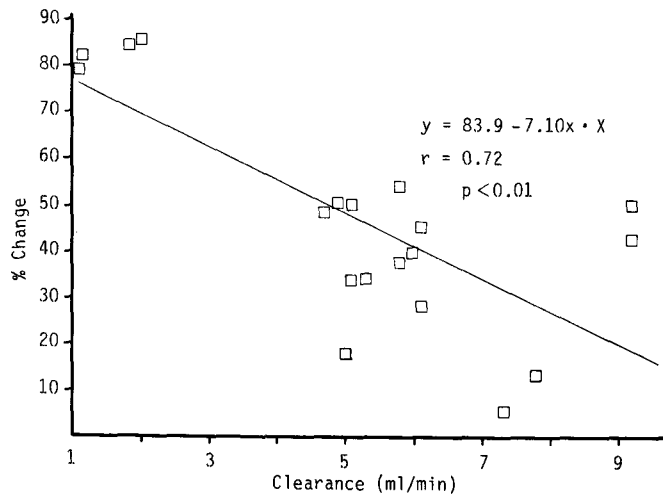


Fig. 2. The correlation between the clearance and percent change after radioiodine treatment.

Table 1. The Functional Indices of Each Salivary gland Before and After Radioactive Iodine Treatment

	Uptake Index	Excretion Fraction (%)	Salivary Clearance (ml/min)
Parotid gland			
Pretreatment	0.49 ± 0.12	58.49 ± 7.93	5.45 ± 1.56
Posttreatment	$0.36 \pm 0.11^*$	$46.06 \pm 11.06^*$	$3.90 \pm 1.32^*$
Submandibular gland			
Pretreatment	0.35 ± 0.10	42.78 ± 12.78	4.02 ± 1.21
Posttreatment	0.28 ± 0.13	$35.94 \pm 10.14^*$	3.28 ± 1.15

*; $P < 0.05$

고 찰

타액선 신티그라피는 Gohen등⁹⁾이 iodide가 타액선에 섭취됨을 관찰한 이래 여러 질환에 이용되었다¹⁰⁾. Van den Akker등¹¹⁾은 ductal orifice에 삼관을 못했을 때, 선천기형, 폐쇄성 타액관 질환, 외상, 누공(fistula) 및 타액관 결찰 또는 절제등의 수술후 경과관찰등의 경우에 반드시 타액선신티그라피를 시행하여야 한다 하였다. 타액선 신티그라피에서의 구강내 방사능은 van den Akker등⁵⁾이 타액선의 결찰 또는 삼관으로 이하선 및 악하선이 그 근원임을 관찰하였고, Harden등⁸⁾은 구강내 방사능이 타액선에서 분비되어 주로 혀 및 구강점막에 흡착된다 하였다.

혼합타액에의 각각의 타액선의 역할은 전체적으로는 이하선이 58%, 악하선이 33%이나 상황에 따라 다르며, 수면 및 휴식기간에는 악하선의 역할이 가장크고, 자극을 한 후에는 이하선의 역할이 지배적이다^{12,13)}. 타액선의 기능에도 circadian variation이 있어 전해질은 이른 아침에 최고의 분비를 보이며 저녁에 수분의 분비가 증가한다.

타액선 신티그라피의 분석에 있어 Hausler등¹⁴⁾은 관심영역을 설정하여 각 타액선의 방사능섭취율을 구하였고, Katz등¹⁵⁾은 scoring system으로 SLE, RA 환자들의 임상증상 및 검사결과를 비교 관찰하였으며, van den Akker등⁵⁾은 각 타액선 및 구강의 시간-방사능 곡선을 분석하였다. Shall등⁶⁾은 주사된 방사능의 각 타액선당 섭취율을 구하였다.

자극의 방법은 여러가지로 Makkonen등¹⁶⁾은 parafin으로 자극 후의 타액분비속도가 1.0~3.0 ml/min임을 보고하였고, Grunberg등¹⁰⁾은 pilocarpin 0.1 mg/kg를 피하 주사하여 자극하였으며, van den Akker등⁵⁾은 carbachol 0.25 mg을 피하주사하였으며 Becker등¹⁷⁾은 lemon juice 두방울로 일시적인 자극을 하였고, Drubach등¹⁸⁾은 granular citric acid로 자극하였으며, Furguson등¹⁹⁾은 씹는 rubber band로 자극하여 19~22 ml/min의 분비속도를 관찰하였다. Walker등⁷⁾은 3%의 acetic acid를 혀와 구강점막에 도포하여 12.6±4.0 ml/min의 타액분비속도를 보고하였고, Harden등⁸⁾은 한쪽 이하선에서 7.1±0.63 ml/min, Blue 등²⁰⁾은 lemon juice로 자극하여 23.3±1.25 ml/min, 이등²¹⁾은

30.3±6.9 ml/min이라 하였다.

Mira등²²⁾은 안정시의 타액분비속도가 더 믿을만하다고 하였는데, 그 이유는 자극후 타액분비속도는 기복이 심하고, 개인차가 크며, 방사선조사에 의하여 점막에 변화가 오면, 점막의 변화와 함께 미각반응의 장애가 와서 자극이 충분치 않을 가능성이 있기 때문이다.

이러한 방법들은 원리상 두가지의 결함을 가지는데, 하나는 이러한 간접적인 방법들은 tracer의 volume of distribution의 개개의 차이를 반영하지 못하고, 다른 하나는 감상선과 위에서는 제거율의 차이를 반영하지 못하는 것이다.

저자들의 성적에서의 방사능 섭취율은 volume of distribution을 일부 보정한 개념의 지표이며, 분비율은 이러한 인자들과 무관한 개개의 타액선의 분비기능의 지표이다.

두 경부의 방사선 치료가 타액선의 손상과 타액분비장애를 유발함은 Frank등²³⁾이 보고한 이래 많은 연구가 진행되어, 타액선의 조사된 부피가 조사선량보다는 중요한 인자이며, 10 Gy 조사후 일주 이내에 타액분비가 감소하여 2내지 6개월후 정상치 이하로 회복되는 경향을 보이고^{22,24)}, 방사선치료 범위에 포함된 타액선의 비율과 타액분비속도가 역상관계가 있음이 Makkonen등¹⁶⁾에 의하여 보고되었으며, 타액중의 amylase는 방사선량의 증가에 따라 감소하며 IgA, IgG, albumin, lactoferrin, lysozyme, peroxidase등이 조사기간중 증가하였다가 치료 후 서서히 감소함이 알려져 있다²⁵⁾. 방사선 감수성은 설하선이 가장 작고, 이하선이 가장 예민하다²⁶⁾. 조사전 타액 분비속도가 큰 타액선이 덜 민감하며, 방사선 치료후 50%의 타액선 합병증을 초래하는 선량은 구내건조(xerostomia)가 40~65 Gy, 미각상실이 50~65 Gy이며, 구내건조와 미각상실은 직접적인 장관관계는 없다²⁷⁻²⁹⁾. 방사선 조사후의 타액선 기능의 회복에 관하여는 Frank등²³⁾은 치료 5년 후에도 감소된 타액분비를 관찰하였고, Mira등²²⁾은 정상 기능이하로 회복됨을 관찰하였으며, Eneroth등²⁷⁾은 정상으로 회복됨을 보고하였다.

저자들의 성적에서 이하선의 방사능 섭취율, 분비율 및 타액제거율이 모두 감소하나 악하선의 섭취율과 타액제거율이 유의한 차이가 없는 것은 이하선이 악하선보다 방사선감수성이 크기때문이거나, 자극시의 분비능의 주요 부분이 이하선에의한 것이고 악하선의 분비가 전체

타액선의 기능에서의 비율이 작기 때문에 변화량이 적어 서일 수도 있으며, 이하선의 부피가 더 커서 방사성옥소의 섭취가 더 많아져 이에따른 방사능에 의한 파괴가 심하여서 일 수도 있다. 이후 각 타액선의 피폭선량과 기능변화의 관계 및 치료 후 타액선 기능회복등 장기적 변화에 관한 연구도 기대된다.

결 론

분화된 갑상선암의 수술후 대량의 방사성옥소 투여시 타액선의 부종, 동통 및 구내건조는 흔히 볼 수 있는 현상이다. 이러한 타액선에 대한 방사성옥소의 부작용의 병태생리의 규명, 경과 및 예후의 판정을 위하여 타액선의 기능을 객관적으로 평가하는 것은 중요하다. 1987년 5월부터 1988년 4월 사이에 분화된 갑상선암의 수술 후 남은 갑상선조직의 제거를 위하여 대량의 방사성 옥소 (150~200 mci)를 투여받기 위하여 원자력병원 핵의학과에 입원한 7명의 환자에서 방사성옥소 투여 전일 및 7일후 ^{99m}Tc-pertechnetate 5mci를 이용한 타액선 신틸그라피와 pH 3.0의 vitamin C 용액을 이용한 자극시험을 시행하여 방사능의 섭취율, 자극에 의한 분비율 및 타액제거율을 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

- 1) 방사능 섭취율과 자극에 의한 분비율은 유의한 상관관계를 보였다.
 - 2) 전체 타액선의 자극에 의한 타액제거율은 방사성 옥소 투여전에 18.96±8.95 ml/min, 투여후 14.37±7.70 ml/min이었다.
 - 3) 방사성옥소 투여후 방사능 섭취율, 자극에 의한 분비율 및 타액제거율은 이하선에서는 모두 유의하게 감소하였으나, 악하선에서는 자극에 의한 분비율 만 감소하였다(p<0.05).
 - 4) 방사성옥소 투여전의 자극후 타액제거율이 클 수록 투여후의 % 변화량이 작았다.
- 향후 각 타액선의 피폭선량과 기능변화의 관계 및 방사성옥소 투여 후 장기적인 기능 변화에 관한 연구가 기대된다.

REFERENCES

- 1) Hurley JR, Becker DV: *Treatment of thyroid carcinoma with radioiodine. In Gottschalk A, Hoffer*

PB, Potchen EJ (eds) Diagnostic Nuclear Medicine 2nd ed. pp 792-814. Williams & Wilkins, 1988

- 2) Daniels TE, Silverman S, Michalski JP, et al: *The oral component of Sjoren's syndrome. Oral Surg 39: 875-85, 1975*
- 3) Daniels TE, Powell MR, Sylvester RA, et al: *An evaluation of salivary scintigraphy in Sjogren's syndrome. Arthritis Rheum 22:809-14, 1979*
- 4) Schmitt G, Lehmann G, Strotges MW, et al: *The diagnostic value of sialography and scintigraphy in salivary gland diseases. Br J Radiol 49:326-9, 1976*
- 5) Van den Akker HP, Busemann-Sokole E, van der Schoot JB: *Origin and location of the oral activity in sequential salivary gland scintigraphy with ^{99m}Tc-pertechnetate. J Nucl Med 17:959-64, 1976*
- 6) Schall GL, Larson SM, Anderson LG, et al: *Quantification of parotid gland uptake of pertechnetate using a gamma scintillation camera and a "region-of-interest" system. Am J Roentgenol 115: 689-97, 1972*
- 7) Walker JE, Beschi RJ, Pittman JA: *Handling of iodide, chloride and pertechnetate by salivary gland and the thyroid gland in man. Ala J Med Sci 7:323-7, 1970*
- 8) Harden RM, Alexander WD: *The relation between the clearance of iodide and pertechnetate in human parotid saliva and salivary flow rate. Clin Sci 33: 425-31, 1967*
- 9) Gohen B, Logothetopoulos JH, Myant NB: *Autoradiographic localization of Iodine-131 in the salivary glands of the hamster. Nature 176:1268-9, 1955*
- 10) Grunberg H, Borner W: *Multicentric sialoangiectasis investigated by scintigraphy. J Laryng 82:871-81, 1968*
- 11) Van den Akker HP, Busemann-Sokole E: *Absolute indications for salivary gland scintigraphy with ^{99m}Tc-pertechnetate. Oral Surg Oral Med Oral Path 60: 440-7, 1985*
- 12) Schneyer LH: *Source of resting total mixed saliva in man. J Appl Physio 19:79, 1956*
- 13) Dawes C, Jenkins GN: *The effects of different stimuli on the composition of saliva in man. J Physiol 170:86, 1964*
- 14) Hausler RJ, N'Guyen VT, Ritschard J, et al: *Differential diagnosis of xerostomia by quantitative salivary gland scintigraphy. Ann Otol 86:333-41, 1977*
- 15) Katz WA, Ehrlich GE, Gupta VP, et al: *Salivary gland dysfunction in systemic lupus erythematosus*

- and rheumatoid arthritis. *Arch Int Med* 140:949-51, 1980
- 16) Makkonen TA, Nordman E: *Estimation of long-term salivary gland damage induced by radiotherapy. Acta Oncol* 26:307-12, 1987
- 17) Becker W, Borner W, Spiegel W, et al: *Stimulated salivary clearance of Technetium-99m pertechnetate. J Nucl Med* 27:306-9, 1986
- 18) Drubach L, LaFrance ND, Kashima H, et al: *Quantitative assessment of secretion of Tc-99m pertechnetate in salivary gland diseases. J Nucl Med* 27:1009, 1986
- 19) Ferguson DB, Botchway CA: *Circadian variations in the flow rate and composition of whole saliva stimulated by mastication. Arch Oral Biol* 24:877-81, 1980
- 20) Blue PW, Jackson JH: *Stimulated salivary clearance of technetium-99m pertechnetate. J Nucl Med* 26:308-11, 1985
- 21) 이명혜, 정준기, 이명철: Sjögren's syndrome에서 타액선 스캔 소견과 타액제거율에 관한 연구. 대한핵의학회지 22:33-7, 1988
- 22) Mira JG, Wescott WB, Starke EN, et al: *Some factors influencing salivary function when treating with radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 7:535-41, 1981
- 23) Frank RM, Herdly J, Philippe E: *Acquired dental defects and salivary gland lesions after irradiation for carcinoma. J Amer Dent Asso* 70:868, 1965
- 24) Wescott WB, Mira JG, Starke EN, et al: *Alterations in whole saliva flow rate induced by fractionated radiotherapy. Am J Roentgenol* 130:145, 1978
- 25) Makkonen TA, Tenovuo J, Vilja P, et al: *Changes in the protein composition of whole saliva during radiotherapy in patients with oral or pharyngeal cancer. Oral Surg Oral Med Oral Path* 62:270-5, 1986
- 26) Mossman K, Shatzman A, Chencharick J: *Long-term effects of radiotherapy on taste and salivary function in man. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 8:991-7, 1982
- 27) Eneroth CM, Henrikson CO, Jakobsson PA: *Effects of fractionated radiotherapy on salivary gland function. Cancer* 30:1147-53, 1972
- 28) Marks JE, Davis CC, Gottsman VL, et al: *The effects of radiation on parotid salivary function. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 7:1013-19, 1981
- 29) Eneroth CM, Henrikson CO, Jakobsson PA: *Pre-irradiation qualities of a parotid gland predicting the grade of functional disturbance by radiotherapy. Acta Otolaryn* 74:436-44, 1972